



Universidad Nacional Autónoma de México  
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas  
Odontológicas y de la Salud

**Caracterización de aterosclerosis carotídea de acuerdo a  
genotipo y fenotipo en pacientes con hipercolesterolemia  
familiar**

Tesis  
que para optar por grado de Doctor en Ciencias Médicas

Presenta:  
**Fernando Daniel Flores Silva**

Tutor  
**Dr. en C. Erwin Chiquete Anaya**  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador  
Zubirán

Ciudad de México, a 29 de Agosto de 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

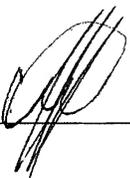
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Caracterización de aterosclerosis carotidea de acuerdo a  
genotipo y fenotipo en pacientes con hipercolesterolemia  
familiar**

Alumno

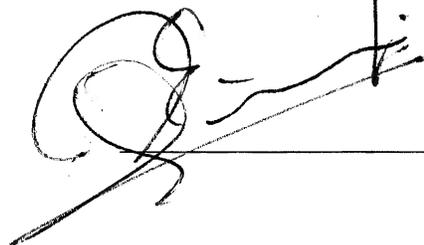
Fernando Daniel Flores Silva



---

Tutor Doctorado

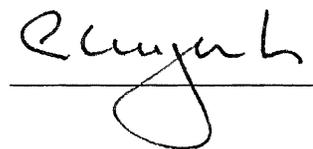
Dr. Erwin Chiquete Anaya



---

Responsable Entidad Académica

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas



---

## Agradecimientos

Al Dr. García Ramos y al Dr. Carlos Cantú, maestros entrañables y ejemplos en ámbitos más allá de la neurología

A Erwin, por su paciencia, amistad y apoyo en este proyecto

A Luna, sin saberlo iluminaste mi vida y me guías en cada paso

A Bany, mi compañera y amor de vida, por todo desde siempre y para siempre

## INDICE

I	Indice de abreviaturas.....	3
II	Resumen.....	4
III	Hipercolesterolemia Familiar.....	6
III.1	Función del Receptor de LDL y sus alteraciones.....	7
III.2	Gen RLDL.....	7
III.3	Gen APOB.....	8
III.4	Gen PCSK9.....	9
III.5	La hipercolesterolemia familiar en México.....	9
III.6	Diagnóstico hipercolesterolemia familiar.....	11
IV	Determinación grosor intima media carotideo.....	12
V	Doppler transcraneal.....	14
V.1	Reactividad Vascular Cerebral.....	15
VI	Planteamiento del Problema.....	18
VII	Justificación.....	18
VIII	Pregunta de Investigación.....	18
IX	Hipótesis.....	18
X	Objetivos.....	18
XI	Diseño del Estudio.....	19
XII	Métodos.....	20
XIII	Variables.....	22
XIV	Criterios de Inclusión y exclusión.....	23
XV	Tamaño de muestra.....	24
XVI	Análisis estadístico.....	24
XVII	Consideraciones éticas.....	25
XVIII	Resultados.....	26
XIX	Discusión.....	34
XX	Conclusiones.....	37
XXI	Referencias.....	38

## I. Índice de abreviaturas

LDL	LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD
RLDL	RECEPTOR DE LIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD
APOB	APOLIPOPROTEINA B
PCSK9	PROPROTEINA CONVERTASA SUBTILISINA/KEXINA TIPO 9
HF	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR
ECV	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
ACM	ARTERIA CEREBRAL MEDIA
DTC	DOPPLER TRANSCRANEAL
GIMc	GROSOR INTIMA MEDIA CAROTIDEO
RVC	REACTIVIDAD VASCULAR CEREBRAL
IRR	INDICE DE RETENCION RESPIRATORIA
IP	INDICE DE PULSATILIDAD
IR	INDICE DE RESISTENCIA
VM	VELOCIDAD MEDIA

## **II. Resumen**

La dislipidemia representa uno de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales con mayor impacto en la ocurrencia de eventos relacionados a aterotrombosis. La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad monogénica con asociación a eventos vasculares edad prematura, que es causada por mutaciones del gen del receptor LDL (RLDL), de la apolipoproteína B o de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

### **Métodos**

Utilizando una cohorte institucional de HF se realizó un estudio observacional de 2 fases, la primera transversal para identificar la carga de aterosclerosis medida por el grosor intima media carotideo (GIMc) y la carga de placas ateromatosas y la 2ª fase seguimiento para identificar la progresión del GIMc y ocurrencia de eventos cardiovasculares. En ambas fases se busca la correlación de estos desenlaces con el genotipo de HF.

### **Resultados**

Se estudiaron 140 pacientes, 89 mujeres (63%), con edad mediana 52 años (RIC 38-63), La frecuencia de factores de riesgo vascular asociados fueron sobrepeso-obesidad 67 (47.8%), tabaquismo 39 (27.9%), hipertensión 24 (17.1%), diabetes 12 (8.6%). EL 70% de los pacientes se encontraron con tratamiento de estatina de alta intensidad. El Colesterol LDL al diagnóstico y seguimiento fue 237 mg/dl (RIC 209-290 mg/dl) y 149 mg/dl (RIC 106-223 mg/dl). La determinación del GIMc del valor medio fue de 0.676 mm (RIC 0.603-0.772) y del valor máximo 0.786 (RIC 0.695-0.886), con engrosamiento subclínico en 28 (20%) de los pacientes y la presencia de placas carotideas en 50 (35.7%). Únicamente la edad 1.055 (IC 95% 1.019-1.093) y el LDL al diagnóstico 1.008 (IC 95% 1.001-1.014) resultaron predictores de un GIMc > 0.800 mm. En esta población solo se pudo determinar el genotipo específico en 16.4% y no fue posible establecer una diferencia por el mismo. En el seguimiento de 60 pacientes con mediana de 29 meses no se encontró progresión del GIMc y no se observaron eventos vasculares.

## **Conclusiones**

En esta población de HF con estándares altos de seguimiento clínico hay un incremento de la frecuencia de placas, que se va diluyendo con el incremento de edad, el GIMc es similar al de población general, siendo la edad el factor más determinante para su ocurrencia, finalmente en el seguimiento no se observó un incremento del GIMc ni ocurrencia de eventos vasculares. No fue posible establecer diferencias de acuerdo al genotipo determinado en esta población.

### III. Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad de origen genético caracterizada por una acumulación de lipoproteína de baja densidad (LDL) en el plasma con un incremento de aterosclerosis prematura en donde predominan los desenlaces asociados a enfermedad isquémica del corazón. Los depósitos de colesterol pueden encontrarse además en tendones (xantomas) o alrededor de los ojos (xantelasmas). **(1)** La prevalencia estimada de la forma heterocigota de la enfermedad es de 1:500, sin embargo, se han reportado prevalencias hasta 1:67 en población particulares. La forma homocigota es mucho más rara con prevalencia 1:1,000,000. Estas prevalencias están generalmente basadas en parámetros clínicos y no genéticos. De este modo la prevalencia de la HF es variable entre las poblaciones. Algunos grupos étnicos tienen prevalencias altas debido a fenómenos migratorios que resultan en poblaciones genéticamente aisladas. Ejemplos son los Franco-Canadienses residentes en Quebec, los libaneses, los judíos Ashkenazi y algunas comunidades de Sudáfrica. En ellos, la mayor prevalencia es debida a un efecto "fundador", es decir los primeros habitantes que colonizaron estas regiones tenían la enfermedad y la transmitieron a las siguientes generaciones. **(2)** El aislamiento relativo de las poblaciones resulta en un número mayor de casos con formas homocigotas de la enfermedad. En estos grupos, el número de mutaciones responsables es pequeño y las variantes frecuentemente son distintas a las observadas en otras regiones. **(3)**

La variante autosómica dominante (heterocigota) de la HF es una enfermedad monogénica debida a mutaciones del gen del receptor LDL (RLDL) (52 a 76 % de los casos), de la apolipoproteína B (APOB) (2-10% de los casos) o de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (2%). La presentación más común es la forma heterocigota caracterizada por concentraciones de colesterol entre 300-500 mg/dl, xantomas tendinosos y cardiopatía isquémica. El estado homocigoto se expresa por concentraciones de colesterol mayores de 500 mg/dl, xantomas tuberosos y/o tendinosos, anormalidades de las válvulas aorta o mitral y eventos cardiovasculares antes de los treinta años. **(1)** La mayoría de los casos son heterocigotos compuestos de mutaciones en los genes del receptor LDL o PCSK9.

### III.1 Función del Receptor de LDL y sus alteraciones

EL RLDL remueve las partículas de LDL del plasma vía APOB. La partícula de LDL se liga al RLDL activando la internalización de la complejo LDLR/APOB/partícula LDL por los hepatocitos a través de la captación por zonas revestidas de clatrina hacia endosomas mediados por la proteína LDLRAP1. Ya en el endosoma el RLDL y el LDL se separan y el RLDL puede ir a una degradación lisosomal facilitada por PCSK9 o puede ser transferida de regreso a la superficie celular. Alternativamente el RLDL puede ser degradado vía una unión con PCSK9 exógeno en la superficie celular en donde es internalizado y procesado para una degradación lisosomal. **(figura 1)**

Los defectos funcionales o cuantitativos en la vía del RLDL interferirá con el aclaramiento de las partículas de LDL y como consecuencia existirá hipercolesterolemia. La disfunción por tanto puede provenir de varias mutaciones:

- La mutación del gen RLDL heterocigota resulta en disminución del 50% de RLDL
- Las mutaciones en el gen de APOB impide la unión de APOB con la partícula de LDL y el RLDL (impide el aclaramiento de LDL)
- La mutación sobreguladora de PCSK9 genera incremento en la función de esta y por tanto degradación de LDLR (impidiendo el aclaramiento de LDL)
- Los fenotipos de estas mutaciones son similares, aunque los efectos aditivos de estas mutaciones resultan en fenotipos intermedios de severidad de hipercolesterolemia.

Para los homocigotos, los mayores niveles de colesterol LDL se observan en las mutaciones de RLDL.

La penetrancia de estas mutaciones es variable y se reporta hasta en 90%. **(4)**

### III.2 Gen RLDL

El gen del RLDL (MIM 606945), tiene 45 kb que abarca 18 exones y 17 intrones que produce una proteína de 860 aminoácidos incluyendo un péptido señal de 21 aminoácidos. Las mutaciones de este gen ocupan la mayoría de las causas de la HF monogénica y su severidad varía de acuerdo con la funcionalidad final de la proteína. Existen 1910 mutaciones descritas asociadas a hipercolesterolemia familiar autosómica dominante en el gen del RLDL distribuidas de la siguiente forma: 971 missense/nonsense, 134 en regiones splicing, 29 en región reguladora (promotora), 271

deleciones pequeñas, 129 inserciones pequeñas, 42 indels, 262 deleciones grandes, 67 inserciones grandes, 67 rearrreglos complejos (deleciones de exones, deleciones-inserciones de exones). **(5)**

Las mutaciones en el RLDL se han dividido en 5 categorías de acuerdo al efecto sobre la actividad del mismo **(6)**:

1. Clase I. Pérdida funcional de la proteína RLDL resultando ausencia de la proteína o su función. Afecta la región promotora o el marco de lectura del gen.
2. Clase II. Causados por defectos de la postranslación y falla en el transporte del RLDL a la membrana celular.
3. Clase III. Resultan en alteración de la capacidad de ligarse a su sustrato ocasionando RLDL defectuoso.
4. Clase IV. Mutaciones producen un RLDL funcional pero una capacidad reducida de endocitosis mediada por clatrina.
5. Clase V. Mutaciones que producen un defecto en el reciclaje de RLDL.

La identificación de las mutaciones del receptor LDL es un campo de investigación vigente y en expansión. El portal de la British Heart Foundation **(7)** mantiene un registro actualizado de las mutaciones. El tipo de mutación varía entre las poblaciones. Su caracterización permite el diseño de métodos para hacer el diagnóstico molecular de la HF. La identificación de mutaciones nuevas puede contribuir a la descripción de la relación estructura /función del receptor LDL y puede ser útil para el estudio de la genética de poblaciones **(8)**.

### **III.3 Gen APOB**

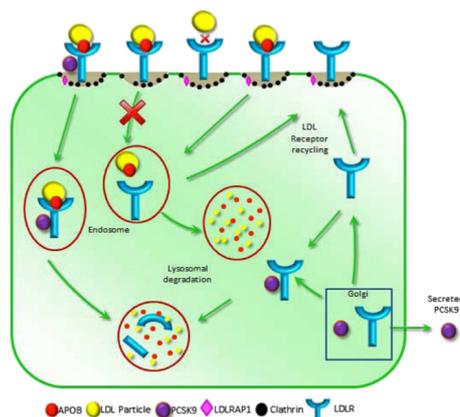
El gen de APOB (MIM 107730) contiene 42 Kb que abarca 29 exones y 28 intrones que genera 2 isoformas de la proteína APOB. La isoforma APOB-100 encontrada en las partículas de LDL tiene 4563 aminoácidos en 4 dominios, y es expresada por hepatocitos, mientras que la isoforma APOB-48 es expresada en células del intestino delgado. Las mutaciones de una forma autosómica dominante con penetrancia incompleta. Para el gen APOB existen 33 mutaciones asociadas a hipercolesterolemia: 31 missense/nonsense, y 2 deleciones pequeñas. **(9)**

### III.4 Gen PCSK9

El gen que codifica para la proteína PCSK9 (MIM 607786) contiene 25 kb que contiene 12 exones y produce una proteína de 692 aminoácidos. Esta proteína es una serina proteasa que representa un objetivo de tratamiento para las nuevas medicaciones que buscan disminuir los niveles de colesterol LDL, dado que las mutaciones con pérdida de función de la proteína se han asociado a disminución del colesterol LDL y reducción de la mortalidad cardiovascular. La forma patogénica de esta proteína obedece a una ganancia de función de la misma. Para el gen PCSK9 existen 24 mutaciones distintas entre las que se encuentran 22 missense/nonsense, 1 en región reguladora (promotora), 1 inserción pequeña. (10-11)

**Figura 1. Interacción RLDL, APOB y PCSK9 en el manejo de las partículas de**

**LDL (4)**



### III.5 La hipercolesterolemia familiar en México

En nuestro país no existen datos con representación poblacional que permitan describir la prevalencia de la hipercolesterolemia familiar. Un estudio colaborativo de tres centros de referencia mexicanos reunió 46 probandos y 68 casos detectados entre los familiares de los casos. Se identificaron 17 mutaciones en el receptor LDL, una en la apolipoproteína B y dos casos relacionados con variaciones en PCSK9 (12). Se encontraron cuatro mutaciones nuevas del receptor LDL; solo una de ellas fue identificada en más de un probando. No se encontró el predominio de alguna mutación. Vaca y colaboradores aumentaron la información disponible en mexicanos al informar las mutaciones encontradas en 62 probandos y sus familias (13).

En 39 individuos se identificó una mutación en los genes causales de la variante autosómica dominante de la HF. Las mutaciones se localizaron en su mayoría en el

gen del receptor LDL (24 en *RLDL*, 1 en *APOB* y 1 en *PCSK9*). Solo cinco mutaciones fueron encontradas en tres o más probandos. Una de las mutaciones nuevas informadas por Robles y colaboradores fue hallada en los casos estudiados por Vaca (c2271delT).

En suma, ambos estudios demuestran que la mayoría de las variantes del *RLDL* causales de la HF en mexicanos son compartidas con otras poblaciones. Sin embargo, ambos informes describieron mutaciones nuevas (n=9 entre los dos estudios), lo que sugiere que la genética de la HF tiene peculiaridades que justifican estudios adicionales.

### **Riesgo de aterotrombosis en hipercolesterolemia familiar**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo, en el caso de las hipercolesterolemia familiar los niveles elevados de colesterol LDL se sabe sin lugar a dudas que es un determinante mayor para el inicio de la lesión endotelial que precede a la formación de placa aterosclerótica, enfermedad arterial coronaria prematura, enfermedad arterial periférica así como enfermedad cardíaca valvular.

La asociación con enfermedad vascular cerebral es menos robusta aunque algunos estudios han mostrado el mayor riesgo de ocurrencia de EVC incidente antes de la utilización de estatinas. **(14)**

Se han realizado algunos estudios para la carga aterosclerótica de acuerdo a genotipo identificado en hipercolesterolemia familiar, cuando se evalúa la carga de placa coronaria se ha reportado que las mutaciones negativas de *RLDL* se asocian a mayor aterosclerosis respecto a las mutaciones con defectos de su función o relacionados a mutaciones de *APOB* y *PCSK9*. **(26)**

Considerando la aterosclerosis medida a nivel carotideo se ha encontrado anomalías hasta el 90% de pacientes asintomáticos con hipercolesterolemia familiar (27). Evaluando este desenlace incluso antes del inicio de terapia con estatinas se ha reportado un mayor GIM carotideo entre los portadores de mutaciones negativas de *RLDL* con un fenotipo además más severo de enfermedad comparado con otro tipo de mutaciones. **(28)**

### III.6 Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

De acuerdo a diferentes países existen criterios posibles, probables y definitivos que se resumen en la siguiente tabla (15):

Criterios MEDPED Estados Unidos					
Colesterol Total (LDL) mg/dl					
Edad (años)	Familiar 1er grado	Familiar 2º grado	Familiar 3er grado	Población General	Riesgo
< 18	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	87% sensibilidad  98% especificidad
20	240 (170)	150 (180)	260 (185)	290 (220)	
30	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	
>40	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	
Criterios Simon Brome UK					
Categoría	Característica			Resultado	
Colesterol (LDL)					
Adultos 290 (190)  Niños 260 (155)	Mutación DNA			HF definida	
	Xantomas tendinosos en el paciente o en familiares de 1º o 2º grado			HF definida	
	Historia de Infarto al miocardio < 50ª en familiar de 2º grado ó < 60 en familiar de 1er grado.  Colesterol total >290 en un familiar adulto de 1er o 2º grado ó >260 (155) en un niño o familiar menor de 16 años.			HF posible	

<b>Criterios Diagnósticos de la Dutch Lipid Clinic Network</b>	
Familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular prematura (< 55 años en varón, < 60 en mujer) ó familiar en primer grado con LDL arriba de la percentil 95	<b>1</b>
Familiar en primer grado con Xantoma tendinoso y/o arco corneal ó > 18 años con LDL mayor a la percentil 95	<b>2</b>
Paciente en enfermedad arterial coronaria prematura	<b>2</b>
Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura	<b>1</b>
Xantoma tendinoso	<b>6</b>
Arco corneal > 45 años	<b>4</b>
LDL $\geq$ 330 mg/dl	<b>8</b>
LDL 250-329 mg/dl	<b>5</b>
LDL 190-249 mg/dl	<b>3</b>
LDL 155-189 mg/dl	<b>1</b>
Mutación funcional de RLDL, APOB, PCSK9	<b>8</b>
Hipercolesterolemia Familiar definida	<b>&gt;8</b>
Hipercolesterolemia Familiar probable	<b>6-8</b>
Hipercolesterolemia Familiar posible	<b>3-5</b>
Hipercolesterolemia Familiar improbable	<b>&lt; 3</b>

#### **IV. Determinación del grosor intima media carotídeo**

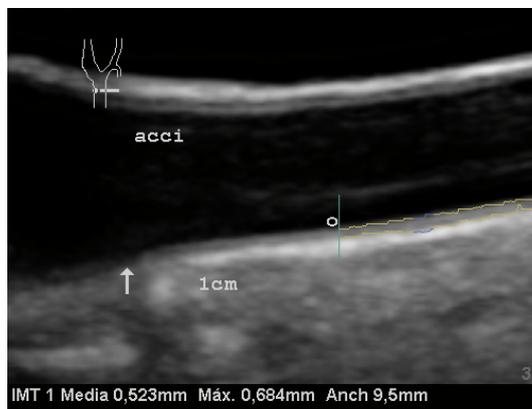
La medición del grosor de la intima-media carotídeo se ha establecido como un método no invasivo para el estudio y detección de la aterosclerosis temprana y enfermedad cardiovascular **(16-19)**. En el caso de enfermedad cardiovascular es un marcador

etiológico de enfermedad de grandes vasos y los factores de riesgo para ella, (diabetes, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo).

El GIMc es una doble línea visualizada en un corte longitudinal mediante ecografía en las paredes anterior y posterior de la arteria carótida común (ACC). Estas líneas son los límites anatómicos de luz-íntima y de la capa media-adventicia de la arteria. **(Figura 2)**

Se define como placa aterosclerótica a las estructuras focales que invaden la luz del vaso al menos 0.5 mm ó 50% del valor GIMc circundante, o la demostración de un grosor > 1.5 mm de GIMc en cualquier sitio de la arteria. Existen diversos protocolos para su medición que incluyen adaptaciones para estudios poblacionales y de seguimiento para mayor exactitud y reproducibilidad. **(20)**

**Figura 2. Imagen de obtención de GIMc medida a 1 cm de la bifurcación carotídea**



Los valores de corte de normalidad de GIMc se han estudiado en población mexicana con los siguientes valores de acuerdo a edad y sexo **(21,29) (tabla 1)**.

**Tabla 1. Valores Normalidad GIMc en población mexicana**

Mujeres (edad, años)	Valor mm (IC 95%)
25-34	0.571 (0.564-0.578)
35-44	0.601 (0.589-0.613)
45-54	0.651 (0.635-0.667)
55-64	0.685 (0.659-0.712)
Hombres (edad, años)	
25-34	0.571 (0.560-0.582)
35-44	0.614 (0.598-0.629)
45-54	0.647 (0.630-0.663)
55-64	0.685 (0.659-0.710)

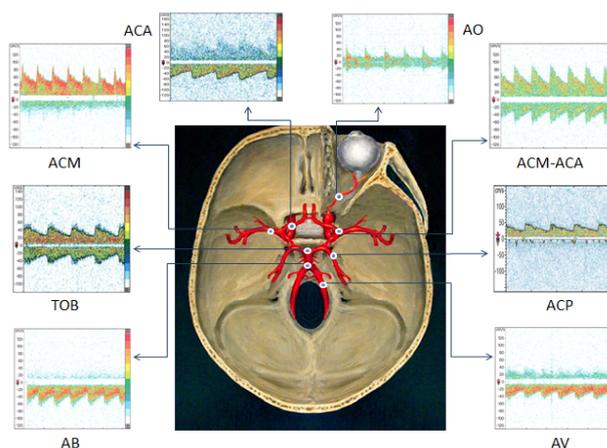
La utilidad del GIMc es reconocida por su asociación a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular siendo que a mayor % de riesgo en la calculadora de Framingham mayor GIMc, asimismo, a mayor edad y factores de riesgo mayor GIMc, sin embargo, dado que el GIMc es resultado de una interacción de múltiples factores de riesgo bien definidos la predicción añadida de riesgo de esta medición de aterosclerosis subclínica ha sido mínima cuando se estudia globalmente como factor de riesgo. Esta falta de aporte de riesgo parece mejorar cuando se estudia enfermedades específicas con genotipos diversos en donde algunos genotipos y polimorfismos asociados a una exposición diferencia entre una misma enfermedad a quienes tendrán un mayor GIMc.

## V. Estudio Doppler Transcraneal

El Doppler transcraneal (DTC) permite la medición de varios parámetros fisiológicos de las velocidades de flujo sanguíneo en las principales arterias basales del polígono de Willis a través de un transductor de baja frecuencia (2MHz) que es capaz de penetrar las estructuras óseas craneales. Su fundamento se basa en el cambio de frecuencia del eco emitido por una fuente de sonido en movimiento: al acercarse a un receptor se incrementa la frecuencia percibida y al alejarse disminuye. De esta manera es posible determinar la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo (**Figura 3**).

A través de ventanas óseas establecidas es posible obtener el registro ultrasonográfico de las diferentes arterias basales. y es a partir de esta imagen que se puede realizar la determinación de las velocidades de pico sistólico, diastólico y velocidad media (VM), las cuales son imprescindibles para calcular el índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR). A través de la ventana transtemporal es posible evaluar las porciones M1 y M2 de la arteria cerebral media (ACM) que es utilizada para las pruebas de vasorreactividad cerebral. (22)

**Figura 3 . Registro de DTC, a través de ventanas óseas, de las velocidades de flujo sanguíneo de las principales arterias intracraneales.**



## V.1 Reactividad Vascular Cerebral

La reactividad vascular cerebral es uno de los mecanismos que permite la manutención constante del flujo sanguíneo cerebral, mecanismo que responde a las variaciones de presión arterial, niveles de CO<sub>2</sub> y otros procesos vasodilatadores y vasoconstrictores incluyendo fármacos. Su mecanismo logra su función aumentando el volumen de sangre mediante la vasodilatación del lecho arteriolar cerebral como respuesta a descensos en la presión de perfusión cerebral o a aumentos en las necesidades metabólicas del cerebro. (22) (Figura 4)

Este fenómeno de reactividad es fácil de observar mediante cambios en el CO<sub>2</sub> que producen hipocapnia o hipercapnia (pruebas RVC).

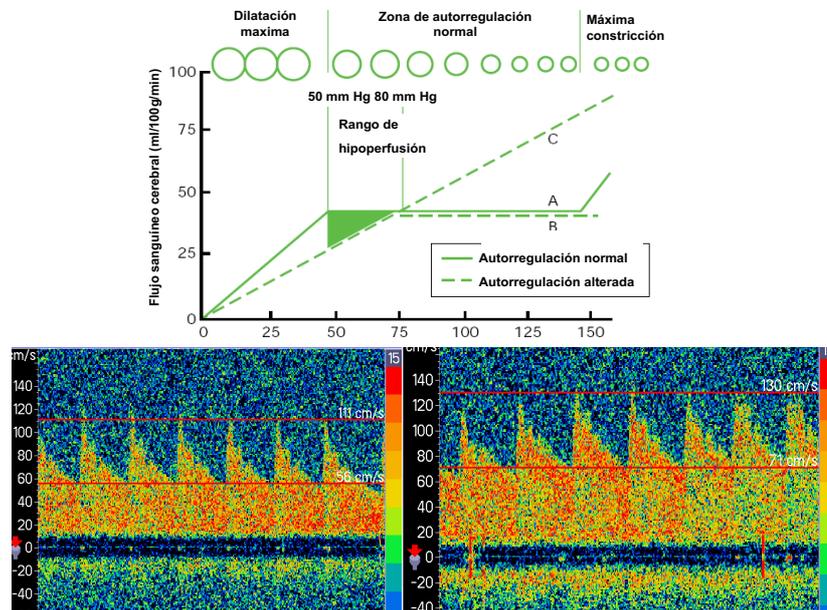
La evaluación de la RVC es de particular importancia para estimar el grado de afección de la hemodinámica cerebral cuando existe enfermedad oclusiva significativa de las arterias carótidas y el flujo colateral es deficiente. Esta prueba permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de hipoperfusión cerebral. Cuando la reactividad cerebrovascular está disminuida indica que uno de los mecanismos de reserva de la autorregulación cerebral está reducida y se correlaciona con riesgo de isquemia cerebral. **(22)**

Por otro lado se ha demostrado que la alteración de la RVC se correlaciona con la afección de los pequeños vasos cerebrales. De tal forma, se considera que, en ausencia de enfermedad oclusiva de las grandes arterias cerebrales (como carótidas extracraneales), la presencia de reducción de la reactividad cerebrovascular es equivalente a una vasculopatía intracraneal de pequeños vasos y suelen asociarse a incremento en los índices de resistencia y pulsatilidad al aumentar la rigidez de las paredes arteriolares de la microcirculación cerebral. **(23)**

Dentro de los métodos que existen para evaluar la RVC, el más ampliamente utilizado por su sencillez, reproducibilidad y bajo costo es la prueba de la apnea que produce hipercapnia y por tanto, vasodilatación. A través de este estudio se obtiene un índice de retención respiratoria (IRR). Otras mediciones útiles mediante DTC son el IP e IR que equivalen a cambios en el lecho vascular de vasos pequeños y que pueden presentar alteraciones incluso antes de cambios en el IRR.

Existen valores normativos para calificar la RVC ajustados por edad y género. Se considera una RVC alterada cuando el IRR es menor a 1 ó cuando el porcentaje de cambio esperado en la velocidad media es menor al 20%. **(24-25)**

**Figura 4. Autoregulación y prueba de RVC**



Panel superior esquema de autorregulación cerebral con manutención de flujo sanguíneo cerebral a diferente tensión arterial media a expensas de cambio de diámetro arteriolas. Panel inferior ejemplo de RVC por prueba de apnea (derecha): se observa incremento en las velocidades de flujo sanguíneo.

## **VI. Planteamiento del problema**

La identificación de las mutaciones causales de la HF es el estándar vigente para el diagnóstico de la enfermedad. Este abordaje es de fácil implementación en países en que existe un efecto fundador (como en Canadá), donde un número pequeño de mutaciones explica la mayoría de los casos. Los datos disponibles demuestran que esta situación no ocurre en México, donde no existe una mutación predominante. Siendo la hipercolesterolemia familiar un modelo de enfermedad de riesgo para el desarrollo de aterotrombosis temprana desconocemos en nuestro país el comportamiento mediante las mediciones clínicas de aterotrombosis de acuerdo al genotipo que la causa.

## **VII. Justificación**

La hipercolesterolemia familiar es uno de los desórdenes metabólicos más frecuentes y su principal complicación se relaciona a la ocurrencia de eventos cardiovasculares por aterotrombosis. Siendo el estándar de diagnóstico el estudio genético y dado los nuevos abordajes terapéuticos con orientación a la modulación de actividad de las proteínas involucradas en su génesis, el estudio de las fases preclínicas de la enfermedad ateromatosa de acuerdo con el fenotipo y genotipo podría identificar a los grupos génicos susceptibles de una conducta terapéutica distinta.

## **VIII. Pregunta de investigación.**

¿Existe diferencia en la carga de enfermedad ateromatosa carotídea de acuerdo al genotipo de pacientes mexicanos con hipercolesterolemia familiar?

## **IX. Hipótesis**

La carga de enfermedad ateromatosa será mayor en el grupo de pacientes con mutación negativa de RLDL respecto al resto de genotipos en pacientes con hipercolesterolemia familiar

## **X. Objetivos**

### **Objetivo Primario**

- Caracterizar la carga de enfermedad ateromatosa carotídea de acuerdo a genotipos negativos RLDL y compararlos con otros genotipos defecto de

RLDL, APOB y PCSK9 en pacientes mexicanos con HF

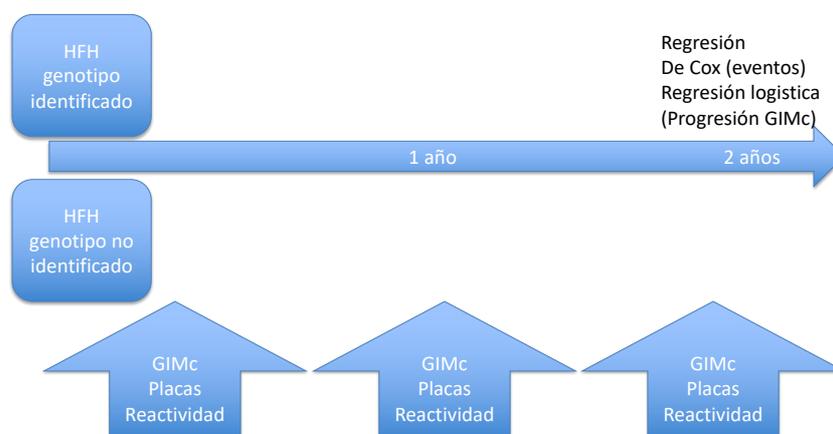
### Objetivos secundarios

- Caracterizar la carga de enfermedad ateromatosa carotidea de acuerdo a las principales mutaciones de los genes RLDL, APOB y PCSK9.
- Caracterizar la reactividad vascular cerebral en pacientes con HF de acuerdo a los genotipos y mutaciones de RLDL, APOB y PCSK9.
- Caracterizar la carga de enfermedad ateromatosa carotídeo de acuerdo a diferentes indicadores fenotípicos de biomasa corporal y su clasificación de acuerdo a genotipo.
- Evaluar el cambio de carga de enfermedad ateromatosa carotidea a 2 años con terapéutica habitual de acuerdo a los genotipos RLDL, APOB y PCSK9.

### XI. Diseño del estudio

Se realizará un estudio en 2 fases la primera transversal de medición del GIMc de acuerdo al genotipo identificado de pacientes con HF. La segunda fase del estudio se realizará a 2 años de seguimiento de los mismos pacientes para evaluar desenlaces de cambio de GIMc de acuerdo a los tratamientos empleados por cada genotipo de HF. Se estudiará a la cohorte de pacientes del INCMNSZ El estudio será aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.

### Esquema del estudio



## **XII. Métodos**

Se invitó a participar a pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con diagnóstico definido de hipercolesterolemia familiar.

Los procedimientos realizados fueron:

### **Ultrasonido de vasos de cuello.**

Procedimiento del Examen:

1. Se realiza con el paciente en decúbito supino y la posición del cuello con ligera extensión. Se utilizará Equipo Sonosite m Turbo con sonda 5-10 MHz protocolo GIM (equipo con software semiautomatizado para la medición de grosor intima-media).

2. Se realiza un rastreo longitudinal de la arteria carótida común (ACC) en busca de placas de aterosclerosis desde su porción más proximal hasta la base del cuello hasta la visualización de bifurcación carotídea y carótida interna. Se documentaron la presencia de placas carotídeas. Se considerará una placa aterosclerótica cuando el GIMc sea mayor de 1.5 mm o cuando existe un incremento del GIMc mayor del 50% de las áreas adyacentes.

3. En una visión longitudinal y perpendicular al haz de ultrasonido de la ACC se examinará un segmento longitudinal libre de placas ateroscleróticas en donde se pueda claramente diferenciar la pared anterior, la pared posterior, y la bifurcación carotídea. Se realizará la medición del GIM a 1 cm distal a la bifurcación de la ACC sobre la pared anterior y posterior en 2 diferentes angulaciones obteniendo 4 mediciones por cada lado. El mismo procedimiento se determinó en el lado contralateral.

Posteriormente se tomaron las velocidades de flujo sanguíneo medidas por ultrasonido Doppler a nivel de arteria carótida común en localización distal, medio y proximal, arteria carótida interna niveles distal, medio y proximal, arteria carótida externa niveles distal, medio y proximal, así como arteria vertebral en el segmento V2.

Se considerará una estenosis mayor del 50% cuando las mediciones de arteria carótida común o arteria carótida interna obtuvieran cifras de velocidades pico sistólicas mayores de 125 cm/s o velocidad diastólica final mayor de 40 cm/s.

## **Ultrasonido Doppler Transcraneal.**

1. En posición decúbito supino se procederá mediante la utilización de ultrasonido pulsado con transductor de 1-3 MHz a insonar a través de ventana transtemporal hasta obtener un flujo que se acerca en una profundidad de 40 - 60 mm que corresponde al flujo de la arteria cerebral media ipsilateral.
2. Una vez encontrada se tomará una impresión en pantalla de dicho flujo que se considerará la medición basal, posteriormente se realizará una apnea voluntaria de 30 segundos de una respiración habitual tras lo cual y hasta 10 segundos posterior a la espiración se tomará nuevamente una impresión en pantalla del cambio de los flujos en la arteria estudiada. A esta medición se le catalogará como medición postapnea.
3. Durante todo el procedimiento el pacientes se monitorizará con oximetría de pulso y capnografía. Se considerará que se realizó un evento de apnea voluntaria exitosa cuando se documente un cambio de la medición de PCO<sub>2</sub> mayor o igual a 8 mmHg.
4. Se realizará mismo procedimiento en lado contralateral posterior a 10 minutos de reposo.
5. Con el resultado de las mediciones basal y postapnea se calculará la reactividad mediante el índice de retención respiratoria de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{IRR} = \left( \frac{\text{VM apnea} - \text{VM basal}}{\text{VM basal} * \text{Tapnea}} \right) * [100].$$

donde VM = Velocidad Media, y Tapnea = tiempo de apnea

### XIII. Variables

#### Variables independientes

Variable	Definición	Instrumento	Tipo	Escala	Valor
<b>Género</b>	Sexo fenotípico del paciente	Expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Mujer 2. Hombre
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la valoración	Expediente clínico	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos en mayores de 18 años
<b>Circunferencia abdominal</b>	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico	Exploración física	Cuantitativa	Continua	Expresada en cm
<b>Índice cintura/talla</b>	Cociente entre la circunferencia de la cintura y la altura	Exploración física	Cuantitativa	Continua	Expresado en milímetros
<b>Índice de masa corporal</b>	Relación entre el peso y la altura	Exploración física	Cuantitativa	Continua	Expresado en kg/m <sup>2</sup>
<b>Tabaquismo</b>	Adicción al consumo del tabaco	Expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. No 2. Sí
<b>Etilismo</b>	Enfermedad causada por el consumo abusivo del alcohol	Expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. No 2. Sí
<b>Diabetes</b>	Enfermedad crónica del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa, debida a una disminución en la secreción de insulina o a una deficiencia en su acción	Expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. No 2. Sí
Variable	Definición	Instrumento	Tipo	Escala	Valor
<b>Hipertensión arterial</b>	Padecimiento multifactorial caracterizado por aumento sostenido de la presión arterial con cifras $\geq$ 140/90 mmHg	Expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. No 2. Sí
<b>Genotipo de hipercolesterolemia familiar</b>	Variable categórica de acuerdo con la presencia de mutaciones RLDL, APOB, PCSK9 o no determinado.	Prueba genética	Cualitativa	Nominal politómica	1. Mutación RLDL 2. Mutación APOB 3. Mutación PCSK9 4. Mutación no determinada

## Variables primarias dependientes

Variable	Definición	Instrumento	Tipo	Escala	Valor
Engrosamiento íntima media carotídeo (GIMc)	Distancia entre los límites anatómicos de luz-íntima y de la capa media-adventicia de la arteria.	Doppler carotídeo con sonda de 5-10Mhz, en modo B.	Cuantitativa	Continua	> 0.8 mm en menores de 65 años y > 1mm en mayores de 65 años.
Reactividad vascular cerebral	Capacidad de la microcirculación cerebral de incrementar el flujo sanguíneo cerebral ante estímulos vasodilatadores.	Doppler transcraneal con sonda de 1-5Mhz.	Cuantitativa	Continua	Se considera anormal una RVC <0.7% / seg en cualquier edad.
Índice de pulsatilidad	Diferencia entre la velocidad máxima y mínima del flujo sanguíneo, normalizada a la velocidad media.	Doppler transcraneal con sonda de 1-5Mhz	Cuantitativa	Continua	Expresada en milésimas
Índice de resistencia	Resistencia al flujo arterial originado por el lecho microvascular distal al sitio de medición	Doppler transcraneal con sonda de 1-5Mhz	Cuantitativa	Continua	Expresado en milésimas

## XIV. Criterios de Inclusión y Exclusión

### Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico definido de HF y seguimiento en la clínica de dislipidemias de INCMNSZ
- Aceptación voluntaria al estudio.

### c. Criterios de exclusión:

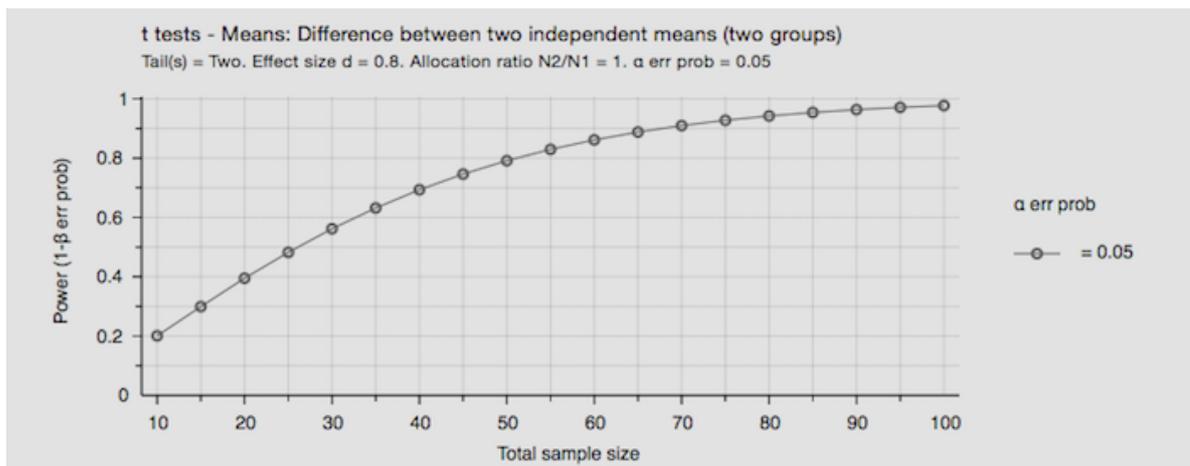
- Pacientes en quienes no se puedan completar los estudios.

## XV. Cálculo del tamaño de muestra

La cohorte de HF es una población finita de estudio por lo que se realizó el cálculo del poder de la muestra en caso de que las diferencias reportadas se mantuvieran de acuerdo al siguiente cálculo basado en la referencia 28

Media 1	Media 2	SD 1	SD 2	n1	n2	N
0.51	0.58	0.09	0.06	80	80	160
<b>Error tipo I:</b>		5%				
<b>Poder estadístico:</b>		93% (error tipo II: 7%)				

\* Cálculos realizados a dos colas.



## XVI. Análisis estadístico.

### 1.- Estadística descriptiva.

Se describirán las variables dimensionales con medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar de acuerdo a su distribución. Para las variables no dimensionales se usarán frecuencias y porcentajes.

### 2.- Estadística inferencial.

- a) **Análisis bivariado.** Para la comparación entre los grupos se usará T de student para las variables dimensionales con distribución normal y prueba U de Mann-Whitney para distribución no paramétrica. Para variables no dimensionales se usará  $X^2$  de Pearson o prueba exacta de Fisher. Para la comparación de muestras dependientes (fase longitudinal de antes-después) se usará T pareada o rangos

señalados de Wilcoxon según la distribución de las variables. Para las variables no dimensionales se usará  $X^2$  de McNemar.

- b) **Análisis multivariado.** Se realizará un análisis multivariado de regresión logística con ajuste de bondad de Hosmer-Lemeshow en la fase longitudinal para la ocurrencia de la progresión y regresión del GIMc ajustado por las covariables confusoras (factores de riesgo vascular, tiempo de tratamiento, genotipo, eventos vasculares).

Todos los valores de  $p$  serán calculados a dos colas y serán considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ . Para el análisis se utilizará el programa SPSS 20.0

## **XVII. Consideración éticas**

Los estudios planteados por el protocolo no ponen en riesgo alguno al paciente ni originan cambio en la terapéutica habitual de la enfermedad. El estudio fué sometido al comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con número de referencia 1986 y todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

No existieron conflictos de interés ni patrocinio para la realización de este estudio.

## XVIII Resultados

Se realizaron 278 estudios de GIMc y RVC, de los cuales se excluyeron 78 estudios por ser de familiares no afectados, de los 200 estudios incluidos en el análisis corresponden a 140 pacientes, 60 de ellos con seguimiento para un segundo estudio de GIMc y RVC. Se estudiaron 89 mujeres (63%), con edad mediana 52 años (RIC 38-63), 44 pacientes (31.4%) fueron probandos.

Los factores de riesgo vascular en esta población fueron sobrepeso-obesidad 67 (47.8%), tabaquismo 39 (27.9%), hipertensión 24 (17.1%), diabetes 12 (8.6%). El antecedente cardiovascular más frecuente fue la cardiopatía isquémica en 15 pacientes (10.7%). Tabla 1.

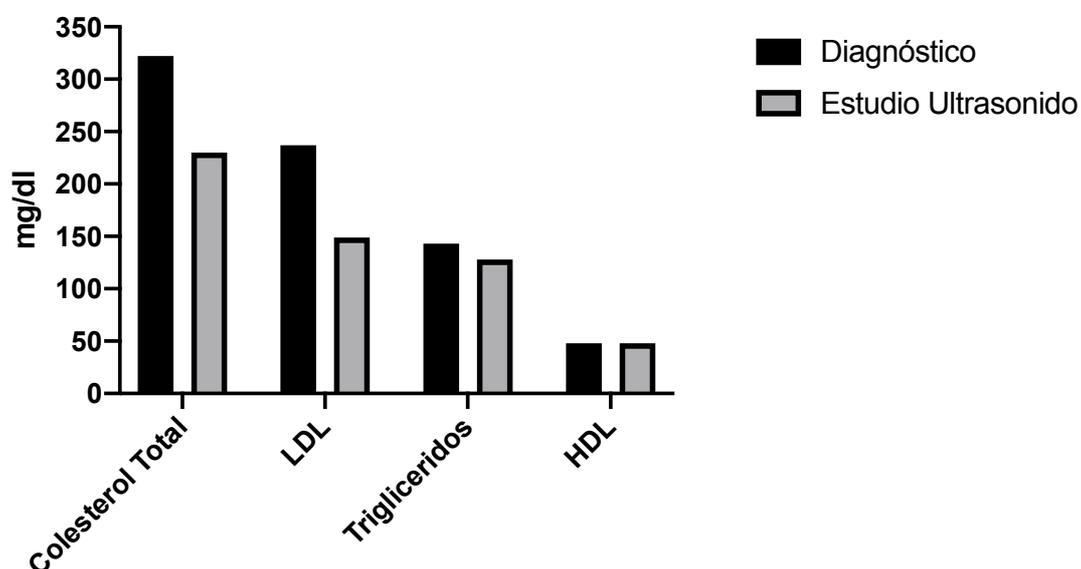
**Tabla 1. Características basales de pacientes con hipercolesterolemia familiar**

<b>Variable</b>	<b>n= 140</b>
Mujeres	89 (63%)
Edad (años)	52 (38-63)*
Edad al diagnóstico (años)	40 (29-54)*
Probando	44 (31.4%)
Tabaquismo	39 (27.9%)
HAS	24 (17.1%)
DM2	12 (8.6%)
Peso normal	73 (52.1%)
Sobrepeso	47 (33.6%)
Obesidad	20 (14.2%)
Ronca	60 (42.9%)
Cardiopatía isquémica	15 (10.7%)
Enfermedad arterial periférica	4 (2.9%)
Enfermedad vascular cerebral	1 (0.7%)

**\*Mediana (Intervalo intercuartilar)**

El perfil lipídico de los pacientes se muestra al momento del diagnóstico y a la toma de los estudios de ultrasonido, colesterol total 322 mg/dl (292-370 mg/dl) y 230 mg/dl, 230 mg/dl (180-305 mg/dl); para el colesterol LDL fue 237 mg/dl (209-290 mg/dl) y 149 mg/dl (106-223 mg/dl). La reducción de colesterol LDL del momento de diagnóstico al seguimiento por ultrasonido fue de 37.8%. El uso de estatina de alta intensidad fue utilizada en 99 pacientes (70.7%). (Figura 1)

**Figura 1. Perfil lipídico de población al diagnóstico y a la realización de ultrasonido**



La determinación del GIMc del valor medio fue de 0.676 mm (0.603-0.772) y del valor máximo 0.786 (0.695-0.886), el BHI fue de 0.96 % cm/seg (0.60-1.15), considerando el valor de corte de 0.800 mm para el valor medio como engrosamiento subclínico se encontró en 28 (20%) de los pacientes y la presencia de placas carotideas en 50 (35.7%). (Tabla 2).

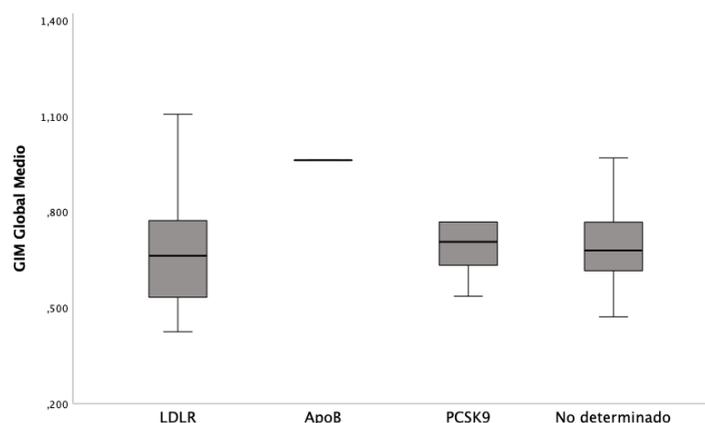
Tabla 2. Características ultrasonido pacientes con hipercolesterolemia familiar

Variable	Resultado n= 140
<b>GIM promedio (mm)</b>	<b>0.676 (0.603-0.772)*</b>
GIM máximo (mm)	0.786 (0.695-0.886)*
BHI (%cm/seg)	0.91 (0.60-1.15)*
<b>Placas</b>	<b>50 (35.7%)</b>
<b>GIM promedio&gt;0.8mm</b>	<b>28 (20%)</b>
GIM max>0.8mm	67 (47.9%)
BHI < 1.0	79 (56.4%)
BHI <0.7	47 (33.6%)

\*Mediana (Intervalo intercuartilar)

Agrupando a los miembros familiares de los pacientes con una mutación determinada de acuerdo al gen afectado el GIMc fue 0.663 mm (0.532-0.787), 0.962 mm, 0.706 mm (0.608-0.886) y 0.679 mm (0.615-0.769) para los genes RLDL, ApoB, PCSK9 y no determinado respectivamente, no se encontró una diferencia significativos entre estos grupos (p=0.255) (Figura 2).

**Figura 2. GIMc de acuerdo a agrupación familiares de mutaciones determinadas**



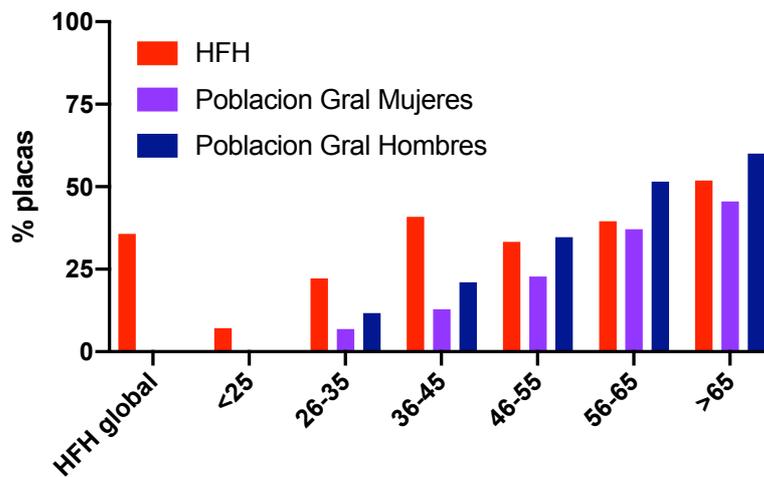
En la comparación del GIMc y de las placas de esta población con población general no se encontraron diferencias comparando con el estudio CARMELA y las placas carotídeas aunque en el contexto de una población con mediana de edad de 50 años

fueron mayor a las reportadas para la edad este cambio disminuyo a medida que se incrementa la edad. (Tabla 3 y Figura 3).

**Tabla 3. Comparación GIMc en HF y población latina**

Grupo Etario	HFH (IC 95%)	Carmela (IC 95%)
< 25 (n= 14)	0.585 (0.491-0.680)	----
26-35 (n=18)	0.562 (0.512-0.613)	0.601 (0.594-0.608)
36-45 (n=22)	0.679 (0.622-0.736)	0.631 (0.623-0.640)
46-55 (n=21)	0.671 (0.636-0.705)	0.671 (0.661-0.680)
56-65 (n=38)	0.789 (0.699-0.789)	0.719 (0.705-0.732)
>65 (n=27)	0.809 (0.741-0.877)	-----

**Figura 3. Comparación de placas carotideas en HF vs población general**

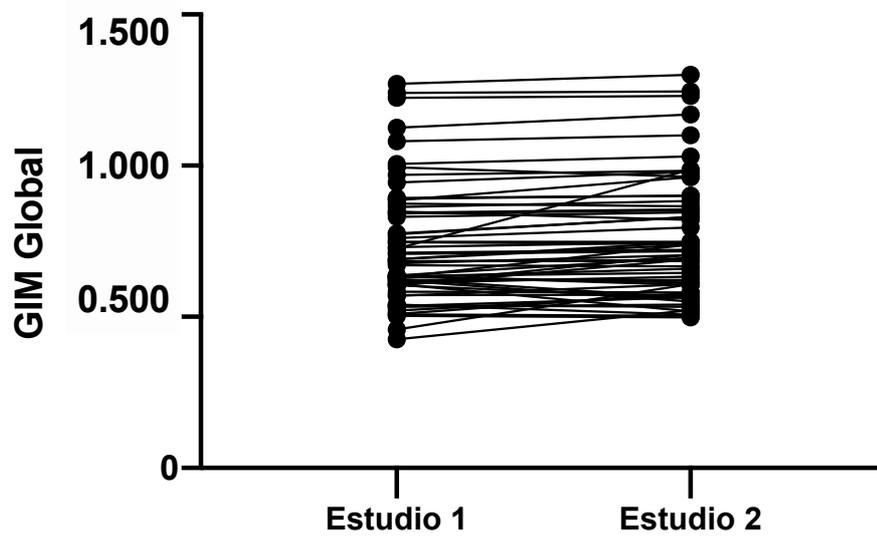


En el seguimiento de 60 pacientes para la progresión de placas carotideas y del GIMc medio global el seguimiento mediano fue de 29 meses (16-45 meses), el colesterol LDL inicial fue de 149 mg/dl (103-222 mg/dl) y al seguimiento 135 mg/dl (105-178 mg/dl), el GIMc inicial 0.683 mm (0.604-0.847 mm) y al seguimiento 0.687 (0.579-0.769), no se encontraron cambios significativos en placas, velocidad de onda de pulso o índice de retención respiratoria. (Tabla 4, figuras 4 y 5)

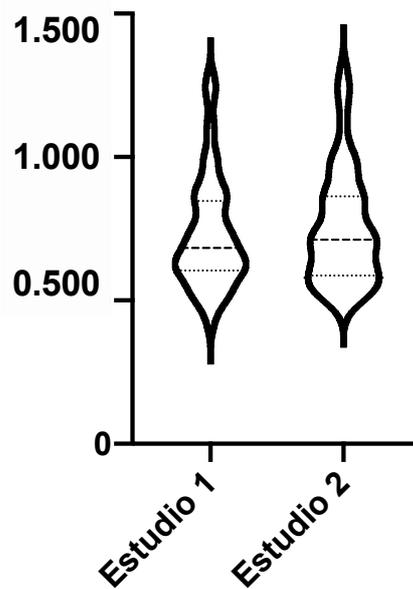
**Tabla 4. Seguimiento de 60 pacientes con hipercolesterolemia familiar**

<b>Variable</b>	<b>Estudio 1</b>	<b>Estudio 2</b>	<b>Valor p</b>
<b>Tiempo seguimiento (meses)</b>	<b>29 (16-45)</b>		
Género Femenino	40 (66.7%)		
Edad	49.5 (35-63)	51.5 (39-65)	<0.01
Colesterol a estudio	233 (176-308)	208 (180-260)	0.467
LDL a estudio	149 (103-222)	135 (105-178)	0.495
GIM Medio	0.683 (0.604-0.847)	0.687 (0.579-0.769)	0.326
GIM Max	0.798 (0.689-0.970)	0.823 (0.673-0.935)	0.760
BHI	0.89 (0.60-1.18)	0.74 (0.34-1.10)	0.013
PWV	5.6 (4.8-7.1)	5.9 (5.1-6.7)	0.220
Placas	26 (43.3%)	29 (48.3%)	0.361

**Figura 4. Seguimiento individual de GIMc en 60 pacientes con HF**



**Figura 5. Seguimiento GIMc en 60 pacientes con HF**



En la comparación de acuerdo a el estatus de inclusión de probando o familiar afectado, se encontró diferencia en edad siendo mayor el grupo probando por 10 años 58 (42-67) vs 48 (34-60), no hubo diferencias en el resto de factores de riesgo. Los niveles de colesterol al diagnóstico son similares, y aunque el perfil del lipidos al momento de estudio por ultrasonido es mejor en el grupo probando no se alcanzo una diferencia significativa, al momento del estudio ambos grupos estaban recibiendo estatina de alta intensidad y solo hay una mayor proporción de uso de ezetimiba en el grupo probando 20 (45%) vs 24 (25%)  $p=0.053$ .

En el grupo probando se encontró un mayor GIMc tanto medio 0.709 (0.627-0.822) vs 0.662 (0.570-0.745), como máximo 0.807 (0.733-0.954) vs 0.774 (0.661-0.868)  $p < 0.05$ . Asimismo una mayor frecuencia de placa aterosclerótica 18 (40.9%) vs 32 (33.3%) sin alcanzar diferencia estadística  $p = 0.385$ . Las características de estos grupos se presentan en la (tabla 5).

Tabla 5. Características de los pacientes de acuerdo con estatus de probando o familiar afectado

<b>Variable</b>	<b>Probando n= 44</b>	<b>Familiar n=96</b>	<b>Valor p</b>
Mujeres	28 (63.6%)	61 (63.5%)	0.991
Edad (años)	58 (42-67)	48 (34-60)	<b>0.014</b>
Tabaquismo	13 (29.5%)	26 (17.1%)	0.763
HAS	6 (13.6%)	18 (18.8%)	0.456
DM2	5 (11.4%)	7 (7.3%)	0.517
Peso normal	24 (54.5%)	49 (51%)	0.700
Sobrepeso	15 (36.4%)	31 (32.3%)	
Obesidad	4 (9.1%)	16 (16.1%)	
Ronca	17 (38.6%)	43 (44.8%)	0.494
Cardiopatía isquémica	6 (13.6%)	9 (9.4%)	0.557
Enfermedad arterial periférica	2 (4.5%)	2 (2.1%)	0.590
Enfermedad vascular cerebral	1 (1%)		1.000
Colesterol al diagnóstico (mg/dl)	322 (299-354)	322 (286-374)	0.845
<b>LDL al diagnóstico (mg/dl)</b>	236 (210-282)	238 (208-292)	0.815
HDL al diagnóstico (mg/dl)	50 (37-55)	47 (39-55)	0.965
Triglicéridos al diagnóstico (mg/dl)	147 (114-184)	142 (100-188)	0.546
Colesterol estudio (mg/dl)	216 (174-279)	244 (183-307)	0.179
<b>LDL estudio (mg/dl)</b>	133 (103-202)	155 (108-228)	0.123
HDL estudio (mg/dl)	49 (39-57)	46 (40-54)	0.536
Triglicéridos estudio (mg/dl)	130 (86-171)	124 (93-170)	0.908
<b>Uso Atorvastatina-Rosuvastatina</b>	35 (79.5%)	67 (69.8%)	0.819
Uso Ezetimiba	20 (45.5%)	24 (25%)	<b>0.053</b>
<b>GIM promedio (mm)</b>	0.709 (0.627-0.822)	0.662 (0.570-0.745)	<b>0.012</b>
GIM máximo (mm)	0.807 (0.733-0.954)	0.774 (0.661-0.868)	<b>0.030</b>
BHI (%cm/seg)	0.74 (0.52-1.10)	0.96 (0.65-1.19)	0.113
<b>Placas</b>	18 (40.9%)	32 (33.3%)	0.385
<b>GIM promedio&gt;0.8mm</b>	12 (27.3%)	16 (16.7%)	0.145
GIM max> 1 mm	8 (18.2%)	9 (9.4%)	0.139
BHI < 1.0	28 (63.6%)	50 (52.1%)	0.201
BHI <0.7	21 (47.7%)	26 (27.1%)	<b>0.016</b>
GIM>0.8+ placa	7 (15.9%)	14 (14.6%)	0.838

A la realización de una regresión logística para la ocurrencia de GIMc > 0.800 mm únicamente la edad y el LDL al diagnóstico permanecen como factores determinantes, siendo la edad el elemento que más impacta en el GIMc.

<b>Variable</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>Valor de p</b>
Edad	1.055 (1.019-1.093)	0.003
LDL al diagnóstico	1.008 (1.001-1.014)	0.016
Variables incluidas en el modelo Edad, HAS, DM, Obesidad, tabaquismo, IMC, estatus probando, uso de estatina alta intensidad		

## **XIX. DISCUSIÓN**

En este estudio se presenta la carga de aterosclerosis subclínica medida por el GIMc de una población de alto riesgo cardiovascular como lo es la HF, el diagnóstico absoluto de esta entidad se hace en base de la determinación de una mutación genética de los genes RLDL, APOB o PCSK9, sin embargo, el diagnóstico habitual se hace en el contexto del fenotipo clínico como ocurre también en nuestro estudio donde el 16.4% tiene una mutación patogénica.

La mayoría de la población de esta cohorte (70%) se encuentra con tratamiento médico intensivo, lo cual es de suma importancia ya que las estatinas de moderada y alta intensidad, ezetimiba y los anticuerpos monoclonales PCSK9 han mostrado una disminución en la incidencia de cardiopatía isquémica y mortalidad en pacientes con HF, incluso la identificación y seguimiento tan temprano como la niñez ha permitido la disminución de la tasa de eventos cardiovasculares a niveles menores de familiares no afectados, lo que afortunadamente habla de la importancia del tratamiento para eliminar a una enfermedad genética como factor de daño, nuestros resultados apoyan esta observación al verse un incremento de la frecuencia de placas ateroscleróticas en edad temprana que se va diluyendo a equipararse con la población general a edades mayores de 45 años. **(30-33)**

Actualmente se sabe que por cada año que se retrase el inicio de la terapia con estatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar se incrementa el GIMc 0.003mm. **(32)**

Considerando entonces el beneficio de la terapia médica independientemente de estatus mutacional conocido, resta preguntar si puede haber diferencias entre los diferentes pacientes con HF, a este respecto en un estudio reciente, Bea y colaboradores encontraron que el tratamiento con estatinas de alta intensidad produjo una reducción significativa en los niveles de LDL en pacientes con HF con mutación APOB (-52.1%) con respecto a los portadores de la mutación RLDL (-39.7%) ( $p=0.040$ ). **(34)** En esta cohorte el paciente con mutación APOB presentó menores niveles de LDL comparado con los probandos con mutaciones del RLDL y PCSK9. En este estudio, sin embargo, la baja tasa de determinación genética al momento no

ha permitido establecer alguna diferencia en la carga o seguimiento de enfermedad aterosclerosa subclínica de acuerdo al genotipo.

Por otro lado diversos estudios observacionales han sugerido una meta terapéutica de LDL <100mg/dL o una reducción de al menos el 50% del LDL basal, **(35)** sin embargo, lo común es que esta meta no sea alcanzada por la gran mayoría de las poblaciones con HF, como sucedió con nuestros pacientes (reduccion 37.8% de niveles basales LDL). Estudios recientes han demostrado que sólo el 23% de los pacientes con HF en tratamiento con estatinas de alta a moderada intensidad con o sin ezetimiba alcanzan una meta de LDL <100mg/dL, y sólo el 12% de los pacientes con antecedente de un evento aterosclerótico mayor tienen LDL <70mg/dL. Pese a que actualmente los inhibidores de PCSK9 se consideran el tratamiento hipolipemiante más potente se estima que sólo el 17% de los pacientes con HF son candidatos a esta terapia. **(36)** De tal modo, en medida que se evolucione a un diagnóstico integral completo incluyendo el fenotipo lipídico, carga ateromatosa, genotipo podrían individualizarse las terapias a fin de impedir desenlaces vasculares.

En el seguimiento a 60 pacientes de esta cohorte, en los estudios de control a 29 meses no se encontró un cambio significativo del GIMc, este efecto benéfico de la ausencia de progresión ya ha sido reportado antes e incluso con disminución del GIMc como en el estudio de Pernette. **(37)** Mas aún en nuestro estudio durante el seguimiento no ocurrió ningún desenlace cardiovascular adverso.

Respecto a la hemodinamia cerebral, en esta cohorte los pacientes probandos presentaron menores índices de resistencia respiratoria al diagnóstico, lo cual puede ser explicado porque este grupo presentaba una mayor edad comparado con familiares. En el estudio de hemodinamia cerebral de Farhoudi no se encontraron diferencias significativas en las velocidades medias e índices de pulsatilidad y resistencia en las arterias intracraneales y carótidas entre pacientes con hipercolesterolemia familiar y pacientes sanos, por lo que es probable que esta enfermedad en la era actual de tratamiento no represente un riesgo mayor para desenlaces cerebrovasculares. **(38)**

La generalización de estos resultados deben tomarse con cuidado, puesto que la población estudiada es cautiva en un programa de seguimiento activo específico para

la hipercolesterolemia familiar, el seguimiento además de 29 meses se ha realizado en solo 60 pacientes que representan a la subpoblación con mayor apego a consultas y a medicación hipolipemiente, este apego se ve representado en la falta de ocurrencia de eventos vasculares durante el seguimiento.

## **XX. CONCLUSIONES**

Hay un incremento discreto de frecuencia de placas en el grupo con HF, que se va diluyendo con el incremento de edad, siendo el GIM similar para las poblaciones < 55 años con tendencia al incremento en mayores con respecto a población latina. En el seguimiento a 29 meses no se observó un incremento del GIM de forma significativa y el factor más importante para la progresión del GIM en esta población es la edad.

## XXI. REFERENCIAS

1. Aguilar Salinas CA. Hipercolesterolemia familiar. *Rev Invest Clin* 2001; 53(3):254-265.
2. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence, review. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (5): 407-20.
3. Leren TP, Solberg K, Rødningen OK, Tonstad S, Ose L Two founder mutations in the LDL receptor gene in Norwegian familial hypercholesterolemia subjects. *Atherosclerosis*. 1994;111(2):175-82.
4. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, Wilson DP, Steiner RD, Virani S. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2015 Apr;17(4):491.
5. Leigh S, Foster A, Whittall R, Hubbart C, Humphries S. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet*. 2008;72:485–98.
6. Hopkins P, Toth P, Ballantyne C, Rader D. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:S9–17.
7. Disponible en : [www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/](http://www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/).
8. Soutar AK, Naoumova RP: Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature clinical practice* 2007, 4(4):214-225.
9. Whitfield A, Barrett H, van Bockxmeer F, Burnett J. Lipid disorder and mutations in the APOB gene. *Clin Chem*. 2004;50:1725–32.
10. Cohen J, Boerwinkle E, Mosley Jr T, Hobbs H. Sequence variations in PCSK9, low LDL and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264–72.
11. Abifadel M, Elbitar S, El Khoury P, et al. Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs. *Curr Atheroscler*

Rep. 2014;16:439.

12. Robles Osorio L, Huerta Zepeda A, Ordoñez ML, Canizales Quinteros S, Díaz Villaseñor A, Gutierrez Aguilar R, et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia in Mexico. *Arch Med Res* 2006; 37(1):102-08.
13. Vaca G, Vázquez A, Magaña MT, Ramirez ML, Davalos IP, Martinez E, et al. Mutational analysis of the LDL receptor and APOB genes in Mexican individuals with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* (2011), Junio 13. doi:10.1016/
14. Barkas F, Elisaf M, Milionis H. Statins decrease the risk of stroke in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015 Nov;243(1):60-4.
15. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2013 Apr;34(13):962-71
16. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18–21.
17. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, et al: The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 1994; 781–785.
18. Touboul PJ, Labreuche J, et al. Carotid Intima-Media Thickness, Plaques, and Framingham Risk Score as Independent Determinants of Stroke Risk. *Stroke*. 2005;36:1741-1745
19. Hester M, Sanne A, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction. A Meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803
20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006.

21. Touboul, P.J., Vicaut E., et al. Common carotid artery intima-media thickness: The cardiovascular risk factor multiple evaluation in Latin America (CARMELA) study results. *CerebrovascDis* 2011;31:43-50
22. Valdueza J., Schreiber S., et al Intracranial hemodynamics and functional tests. In *Neurosonology and neuroimaging of stroke*. Thieme New York 2008. Chap 3 pp 54- 60.
23. Cupini, L., Diomedi M. et al. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch Neurol*. 2001;58:577-581
24. Jimenez PE., Segura T. Valores de Normalidad de la reactividad vasomotora cerebral mediante el test de apnea voluntaria. *Rev Neurol* 2006; 43:598-602
25. Carrera E., Lee LK. et al. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects. *J Neurol Sci* 2009 Oct 15;285(1-2):191-4.
26. Ten Kate G., Neefjes L., et al. The effect of LDLR-negative genotype on CT coronary atherosclerosis in asymptomatic statin treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 227 (2013) 334-41.
27. Van den Oord, S., Akkus Z. et al. Assessment of subclinical atherosclerosis and intraplaque neovascularization using quantitative contrast-enhanced ultrasound in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 231 (2013) 107-13.
28. Guardamagna O., Restagno G., The Type of LDLR Gene Mutation Predicts Cardiovascular Risk in Children with Familial Hypercholesterolemia, *J Pediatr* 2009;155:199-204.
29. Dogan S., Duivenvoorden R., et al Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness in trials; comparison of reproducibility, rate of progression, and effect of intervention in subjects familial hypercholesterolemia and subjects with mixed dyslipidemia. *Annals of Medicine*, 2010; 42: 447–464.
30. Versmissen, J., Oosterveer, D. M., Yazdanpanah, M., Defesche, J. C., Basart, D. C. G., Liem, A. H., et al. (2008). Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ* 337, a2423–a2423.

31. Wang, N., Fulcher, J., Abeysuriya, N., Park, L., Kumar, S., Di Tanna, G. L., et al (2020). Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8, 36–49.
32. Bos S, Duvekot MH, Ten Kate GR, Verhoeven AJ, Mulder MT, Schinkel AF, Nieman K, Watts GF, Sijbrands EJ, Roeters van Lennep JE. Carotid artery plaques and intima medial thickness in familial hypercholesterolaemic patients on long-term statin therapy: A case control study. *Atherosclerosis.* 2017 Jan;256:62-66.
33. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2019 Oct 17;381(16):1547-1556.
34. Bea, A. M., Lamiquiz-Moneo, I., Marco-Benedí, V., Mateo-Gallego, R., Pérez Calahorra, S., Jarauta, E., et al. (2019). Lipid-lowering response in subjects with the p.(Leu167del) mutation in the APOE gene. *Atherosclerosis* 282, 143–147.
35. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., et al. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 41, 111–188.
36. Masana, L., Plana, N., Pérez-Calahorra, S., Ibarretxe, D., Lamiquiz-Moneo, I., Pedro-Botet, J., et al. (2017). How many familial hypercholesterolemia patients are eligible for PCSK9 inhibition? *Atheroscler.* 262, 107–112.
37. Pernet R de Sauvage Nolting PRW, de Groot E, Zwinderman AH, Buirma RJA, Trip MD, Kastelein JJP. Regression of Carotid and Femoral Artery Intima-Media Thickness in Familial Hypercholesterolemia: Treatment With Simvastatin. *Arch Intern Med.* 2003;163(15):1837–1841.
38. Farhoudi M, Mehrvar K, Aslanabadi N, Ghabili K, Baghmishe NR, Ilkhchoei F. Doppler study of cerebral arteries in hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:203-207.